



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TRABAJO FIN DE ESTUDIOS

Título

Síntesis y estudio de nuevos fotoprotectores

Autor/es

PAULA BAÑOS ÁBALOS

Director/es

DIEGO SAMPEDRO RUIZ

Facultad

Facultad de Ciencia y Tecnología

Titulación

Grado en Química

Departamento

QUÍMICA

Curso académico

2018-19



Síntesis y estudio de nuevos fotoprotectores, de PAULA BAÑOS ÁBALOS (publicada por la Universidad de La Rioja) se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported. Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

Facultad de Ciencia y Tecnología

TRABAJO FIN DE GRADO Grado en Química

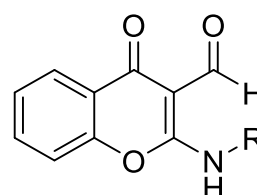
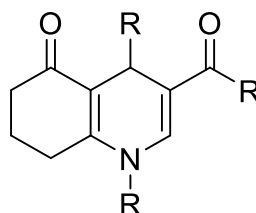
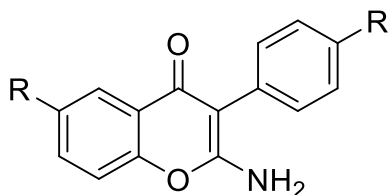
Síntesis y estudio de nuevos
fotoprotectores

Realizado por:
Paula Baños Ábalos

Tutelado por:
Diego Sampedro Ruiz

Logroño, Julio, 2019

SÍNTESIS Y ESTUDIO DE NUEVOS FOTOPROTECTORES



Paula Baños Ábalos

Grado en Química

Resumen

En las últimas décadas, la concienciación por el medio ambiente y el cuidado del planeta en el que vivimos ha ido aumentando. Uno de los problemas más acuciantes que han despertado esta concienciación, es el deterioro de la capa de ozono estratosférico y, en consecuencia, el aumento de la radiación ultravioleta y su incidencia en los cánceres de piel.

Para evitar los efectos adversos de este tipo de luz más energética, la naturaleza ha creado mecanismos de defensa, introduciendo en las células epiteliales compuestos que permiten su absorción, actuando como protectores solares eficientes que permiten a los seres vivos hacer frente a esta radiación.

Este trabajo se centra en el estudio y síntesis de nuevas estructuras aptas como fotoprotectores, en concreto, se ha realizado la síntesis de tres familias de compuestos diferentes:

- Compuestos basados en la cromenona, los cuales he llamado de tipo 1.
- Compuestos basados en enaminonas, tipo 2.
- Y, por último, la síntesis de un compuesto basado en aminocromonas, tipo 3.

Para completar el proyecto, se ha realizado el estudio fotoquímico de cada uno de ellos, se ha evaluado su capacidad como posibles filtros solares y, además se han analizado y se han comparado con otros filtros usados en cremas solares comerciales.

Abstract

During the last few, environmental awareness and the care for our planet has been widely increased. One of the most serious problems is depletion of the ozone layer. Consequently, the increasing UV radiation and its skin cancer incidence.

In order to minimize this hazard, nature has developed very efficient defense mechanisms to cope with UV radiation, putting into their epithelial cells UV absorbing substances, acting as photoprotectors.

This work is focused on synthesis and investigation of new photoprotective compounds, particularly, synthesis of three families has been achieved:

- Compounds based on chromenone, type 1
- Compounds based on enaminone, type 2
- And, finally, synthesis of one compound based on aminochromones, type 3.

Moreover, it has been done a photochemical study of each one of them, it has been evaluated its ability as sunscreens and it has also been analysed and tested with other filters used in commercial sunscreen.

Índice

Abreviaciones.....	6
1. Introducción.....	7
2. Antecedentes.....	10
3. Objetivos.....	14
4. Síntesis de nuevos derivados con actividad fotoprotectora.....	16
4.1. Síntesis del compuesto 1a	17
4.2. Síntesis del compuesto 2a	17
4.3. Síntesis del compuesto 3a	18
4.4. Síntesis de los compuestos 1b , 1c y 2b	19
5. Estudio fotoquímico.....	21
5.1. Espectros UV-Vis.....	22
5.2. Fotoestabilidad.....	26
5.3. Estudio computacional.....	27
6. Conclusiones.....	30
7. Parte experimental.....	32
7.1. Síntesis de los compuestos tipo 1.....	33
7.2. Síntesis de los compuestos tipo 2.....	35
7.3. Síntesis del compuesto tipo 3.....	37
8. Instrumental.....	38
Anexo I: Espectros RMN.....	41

A	Absorbancia
ADN	Ácido desoxirribonucleico
^{13}C RMN	Resonancia magnética nuclear de ^{13}C
cm	centímetro
CCF	Cromatografía de capa fina
CI	Intersección cónica
eq.	equivalentes
EM	Espectrometría de masas
g/mol	gramos/mol
^1H RMN	Resonancia magnética nuclear de ^1H
HAcO	Ácido acético
Kcal/mol	Kilocalorías/mol
M	Molaridad
MAAs	Aminoácidos tipo micospolina
ml	mililitros
mmol	milimoles
PCM	Polarizable Continuum Model
S_0	estado fundamental
S_x	estados electrónicos excitados
TD-DFT	Time Dependent Density Functional Theory
UV-Vis	Ultravioleta-visible
E	coeficiente de absorción molar
λ	longitud de onda

1. Introducción

La rama de la química que estudia las reacciones químicas producidas por la luz se denomina fotoquímica.

Esta ciencia estudia los fenómenos químicos provocados por la acción de la luz, determinados por la transformación de la energía radiante en energía química. El proceso de absorción provoca el paso de la molécula del estado fundamental (S_0) a un estado electrónico excitado desde el que se produce la reacción fotoquímica, dando lugar a multitud de fenómenos, como son las reacciones de adición, ruptura, e isomerización, entre otras, como formas de desactivación.

La luz del sol es imprescindible para que haya vida en nuestro planeta, es la principal fuente de energía e interviene en la mayoría de procesos biológicos, como la fotosíntesis; además, es beneficiosa para la salud ya que favorece la síntesis y asimilación de la vitamina E, tiene el poder de aumentar el número de linfocitos encargados de protegernos contra las infecciones, también produce vitamina D la cual es fundamental en el proceso de la mineralización de los huesos y dientes, entre otras cualidades.

En otros casos su efecto es nocivo ya que los rayos ultravioletas dañan el ADN de las células de la piel. Los cánceres de piel comienzan cuando este daño afecta el ADN de los genes que controla el crecimiento de las células de la piel.

No toda la radiación ultravioleta es mala; ello depende de la longitud de onda, es decir, de su energía asociada, y también de la dosis de radiación recibida. Así, la radiación electromagnética ultravioleta se divide en tres tipos:

- UV de tipo A (315 - 400 nm) son rayos de longitud de onda larga que traspasan las capas atmosféricas y no son filtrados por la capa de ozono.
- UV de tipo B: (280 - 315 nm) Los rayos UVB son rayos de longitud de onda media. Estos rayos traspasan las primeras capas de la atmósfera y son parcialmente bloqueados por las nubes y por la capa de ozono.

- UV de tipo C: (< 280 nm) son rayos de longitud de onda corta y sumamente agresivos; sin embargo, no llegan a traspasar las primeras capas atmosféricas de la tierra ya que son absorbidos y retenidos allí.

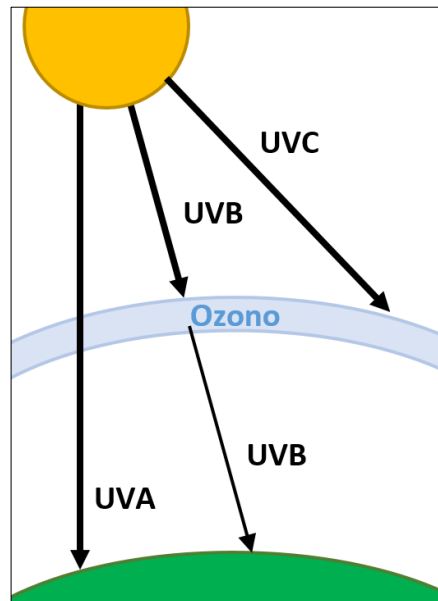


Figura 1.1: Radiación ultravioleta.

Precisamente la zona de interés a la hora de realizar los estudios es la que se sitúa entre los 315 y 340 nm ya que como se ha indicado antes, corresponden a la fracción de los rayos UV de tipo A más energéticos y que son los que llegan a la biosfera y, por lo tanto, a los que los seres vivos son más sensibles.

Para evitar los efectos adversos de este tipo de luz más energética, la naturaleza ha creado mecanismos de defensa, introduciendo en las células epiteliales compuestos que permiten su absorción, actuando como protectores solares eficientes que permiten a los seres vivos hacer frente a la radiación.

Este trabajo se centra en el estudio y síntesis de nuevas estructuras aptas como fotoprotectores.

2. Antecedentes

La luz solar natural que percibimos está compuesta por UVB (0.3%), UVA (5.1%), luz visible (62.7%) y luz infrarroja (31.9%)¹ siendo la luz UV la porción más energética del espectro electromagnético, que, como se ha explicado detalladamente en el apartado de introducción, incide directamente sobre la superficie terrestre.

Como ya se ha comentado anteriormente, las radiaciones ultravioletas constituyen uno de los agentes físicos causantes de mutaciones en diversos organismos de nuestro planeta y, además, se ha demostrado científicamente que éstas están íntimamente ligadas a los procesos de fotocarcinogénesis.² Este efecto amenazante junto con el desgaste sustancial de la capa de ozono estratosférico y el posible impacto de todo ello en nuestra salud, ha impulsado a investigar la fotoprotección UV natural durante las últimas décadas.

Para hacer frente a este efecto negativo, los seres vivos han ido desarrollando en sus células epiteliales mecanismos de defensa, entre ellos, compuestos que permiten la absorción UV, actuando como fotoprotectores,³ como los aminoácidos tipo micosporina (MAAs) de los cuales se hablará a continuación.

Desde el descubrimiento del primer MAA en la década de los 60,⁴ el interés por este tipo de compuestos ha ido aumentando hasta nuestros días; los aminoácidos tipo micosporina, son metabolitos secundarios que presentan alta eficiencia como fotoprotectores por sus propiedades, tanto fisicoquímicas como fotoquímicas.

Estos aminoácidos se distribuyen por todo el planeta desde climas tropicales hasta climas polares por lo que el rango de temperaturas en el que coexisten es muy amplio; conviven en todo tipo de ecosistemas y organismos, sobre todo, son más notables en las especies acuáticas y en la parte externa de las células epiteliales en organismos más complejos⁵, sin embargo, como se ha nombrado anteriormente se pueden encontrar en multitud de seres vivos, por ejemplo, en una gran variedad de microorganismos, procarióticos (cianobacterias) y eucariotas (microalgas, levaduras y hongos), también en macroalgas marinas, en corales⁶ y en pequeños vertebrados. La estructura de estos aminoácidos es muy variada, ya que se encuentran en numerosas especies diferentes y esto hace que la estructura principal tenga un gran número de modificaciones, sin embargo, todas ellas tienen en común en su estructura una ciclohexenona o

¹ González-Púmariega, M., Tamayo, M. V., & Sánchez-Lamar, Á. (2009). La radiación ultravioleta. Su efecto dañino y consecuencias para la salud humana. *Theoria*, 18(2), 69-80.

² Kozmin, S. G., Pavlov, Y. I., Kunkel, T. A., & Sage, E. (2003). Roles of *Saccharomyces cerevisiae* DNA polymerases Pol η and Pol ζ in response to irradiation by simulated sunlight. *Nucleic acids research*, 31(15), 4541-4552.

³ Sampedro, D. (2011). Computational exploration of natural sunscreens. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(13), 5584-5586.

⁴ Řezanka, T., Temina, M., Tolstikov, A. G., & Dembitsky, V. M. (2004). Natural microbial UV radiation filters—Mycosporine-like amino acids. *Folia microbiologica*, 49(4), 339-352.

⁵ Losantos, R. (2014). Síntesis y estudio fotoquímico de análogos de aminoácidos tipo micosporina. Trabajo Fin de Estudios. Universidad de La Rioja.

⁶ Oren, A., & Gunde-Cimerman, N. (2007). Mycosporines and mycosporine-like amino acids: UV protectants or multipurpose secondary metabolites? *FEMS microbiology letters*, 269(1), 1-10.

una ciclohexenimina, la estructura general de los aminoácidos tipo micospolina se muestra en la figura 2.1.

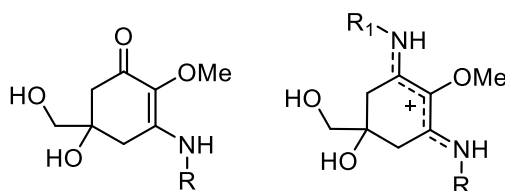


Figura 2.1: Estructura general de los MAAs.

Esta familia de compuestos se caracteriza por ser soluble en agua, poseer bajo peso molecular, ser térmicamente y fotoquímicamente estable y no presentar fluorescencia, además, la mayoría de los MAAs son incoloros y todos ellos absorben la radiación UV en el rango de longitud de onda de 310 a 360 nm, el máximo de absorción estará determinado por los sustituyentes que presente cada aminoácido en su estructura.

Su mecanismo de fotoprotección consiste en que una molécula en su estado fundamental absorbe un fotón de luz y, de esta manera, pasa a un estado electrónico excitado. Seguidamente, ocurre una rápida desactivación y una gran parte de la energía luminosa se disipa como calor, por este motivo los MAAs no presentan fluorescencia.

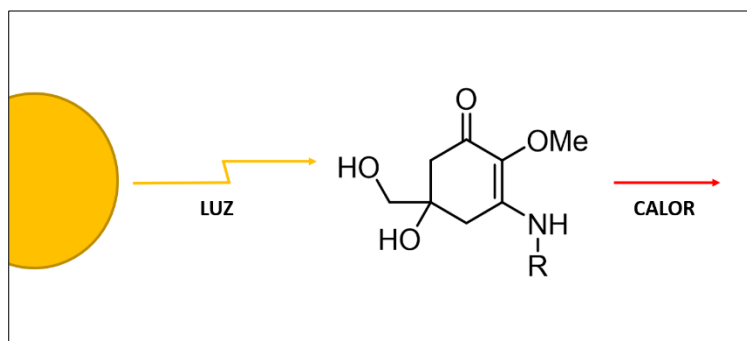


Figura 2.2: Mecanismo de fotoprotección de los MAAs

Años atrás, ya se había estudiado y publicado en varios artículos^{7, 8} la síntesis total de los MAA, sin embargo, el uso de fuentes naturales como punto de partida hacían que las rutas seguidas fuesen complejas, constaban de 15 pasos, e ineficientes ya que los rendimientos que se obtenían

⁷ White, J. D., Cammack, J. H., & Sakuma, K. (1989). The synthesis and absolute configuration of mycosporins. A novel application of the Staudinger reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 111(24), 8970-8972.

⁸ White, J. D., Cammack, J. H., Sakuma, K., Rewcastle, G. W., & Widener, R. K. (1995). Transformations of quinic acid. asymmetric synthesis and absolute configuration of Mycosporin I and Mycosporin-gly. *The Journal of Organic Chemistry*, 60(12), 3600-3611.

eran tan bajos que no se alcanzaban valores superiores al 1%. Este hecho, junto con la importancia y el atractivo industrial de estos compuestos, hizo que se siguiese estudiando y trabajando en nuevas familias de compuestos fotoprotectores inspirados en los MAAs, con estructuras simplificadas y rutas sintéticas más sencillas.

Desde el año 2010, el Grupo de Fotoquímica de la Universidad de La Rioja (GRUFOR) ha estado trabajando y examinando esta gran familia de compuestos, de esta manera, han ido esclareciendo el papel que juegan estos aminoácidos. A día de hoy, han publicado numerosos artículos en los que reflejan cómo han ido avanzando hacia estructuras con mayores capacidades fotoprotectoras y nuevos mecanismos de disipación de energía hasta llegar a la síntesis de compuestos con propiedades adecuadas para su uso en cremas solares, y propiedades mejoradas en términos de estabilidad, disipación de energía lumínica y toxicidad.⁹

A finales del 2017 comencé mi trabajo de fin de estudios en el GRUFOR, para ello se me propuso realizar la síntesis de nuevos fotoprotectores, con estructuras basadas en enaminonas y cromenonas análogas a las reflejadas en la figura 2.3.

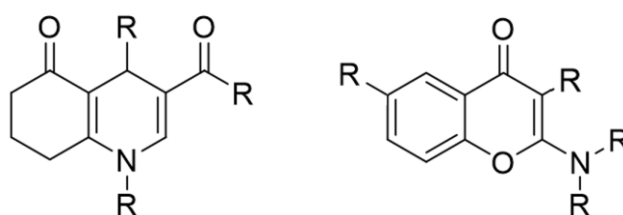


Figura 2.3: Familias de fotoprotectores propuestas.

La idea base partió de sintetizar nuevos posibles fotoprotectores con similitud estructural en otros compuestos anteriormente estudiados y llevar a cabo estructuras más simples y con rutas sintéticas eficientes, rápidas y sencillas.

⁹ Losantos, R., Funes-Ardoiz, I., Aguilera, J., Herrera-Ceballos, E., García-Iriepa, C., Campos, P. J., & Sampedro, D. (2017). Rational design and synthesis of efficient sunscreens to boost the solar protection factor. *Angewandte Chemie*, 129(10), 2676-2679.

3. Objetivos

3. Objetivos

Como se explicaba anteriormente, el desarrollo de componentes más eficientes frente a la radiación solar es una necesidad de salud urgente y un objetivo industrial atractivo.

Este hecho, impulsa a diseñar nuevas familias de compuestos fotoprotectores. Por ello, los objetivos que se han intentado alcanzar en estos meses de trabajo son los siguientes:

- Por un lado, sintetizar una serie de nuevas familias de fotoprotectores.
- Por otro lado, el estudio fotoquímico de las propiedades de los compuestos sintetizados, así como las variaciones entre los compuestos de una misma familia para determinar su capacidad de fotoprotección.

4. Síntesis de nuevos fotoprotectores

Tal y como se dijo en los antecedentes, en este apartado se va a presentar una parte de los compuestos obtenidos a partir de pequeñas modificaciones en compuestos ya estudiados.

Se propusieron tres familias distintas con estructuras variadas.

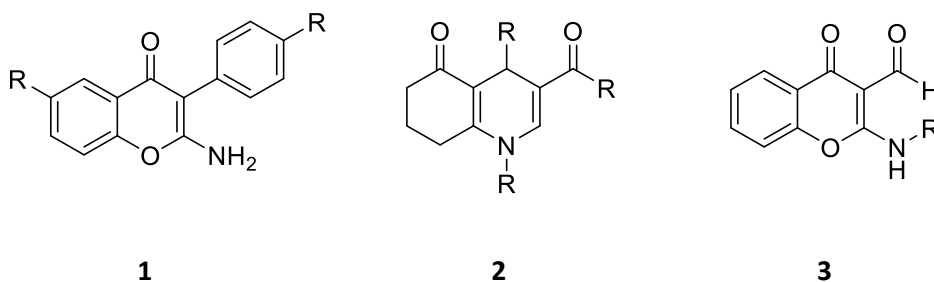
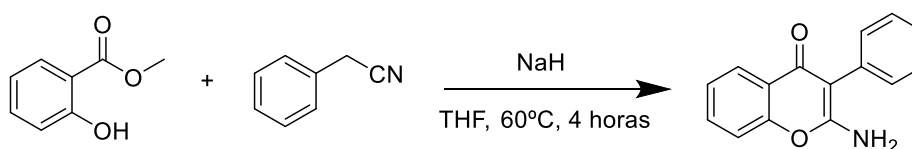


Figura 4: Familias de nuevos fotoprotectores propuestas.

4.1. Síntesis del compuesto **1a**.

La primera opción por considerar fue la síntesis de 2-amino-3-fenil-4*H*-cromen-4-ona, se llevó a cabo de acuerdo a la metodología recogida en la bibliografía¹⁰ añadiendo algunas modificaciones, además, a pesar de no ser estrictamente necesario, la síntesis se realizó bajo atmosfera inerte puesto que el NaH es reactivo en contacto con el aire y la humedad y el hecho de realizar la reacción bajo Argón proporcionaba mejores rendimientos (Esquema 4.1).



Esquema 4.1: Síntesis del compuesto **1a**. Rendimiento: 81%

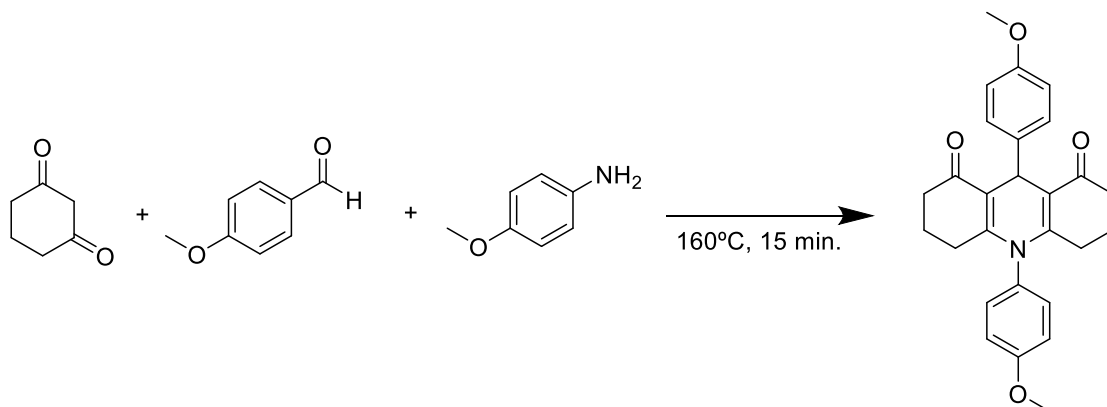
4.2. Síntesis del compuesto **2a**.

A continuación, la siguiente síntesis que se llevó a cabo fue la del compuesto 9,10-bis(4-metoxifenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2*H*,5*H*)-diona; para ello, se realizaron numerosos

¹⁰ Sun, J., Zhang-Negrerie, D., Du, Y., & Zhao, K. (2014). Synthesis of Chromeno [2, 3-*b*] indol-11 (6 *H*)-one via PhI (OAc) 2-Mediated Intramolecular Oxidative C (sp²)-N (H₂) Bond Formation. *The Journal of organic chemistry*, 80(2), 1200-1206.

intentos bajo las indicaciones de la publicación;¹¹ sin embargo, a pesar de conseguir el producto deseado, se obtuvieron bajos rendimientos y mezclas complejas difíciles de purificar por cromatografía de columna.

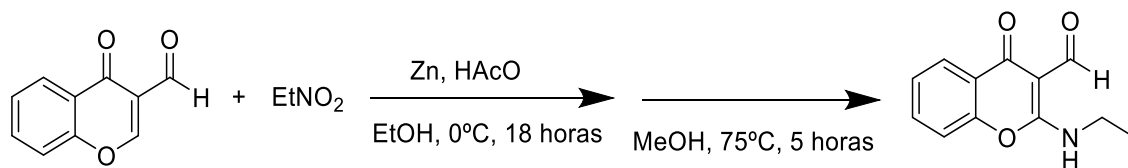
En base a la publicación anteriormente nombrada se realizaron ciertas variaciones, se modificó el aldehído aromático, usando anisaldehído en lugar de benzaldehído y además se introdujo directamente la amina primaria *p*-anisidina. Esta ruta sintética descrita en el esquema 4.2 se recoge en la parte experimental y se muestra la caracterización como compuesto **2a**.



Esquema 4.2: Síntesis del compuesto **2a**. Rendimiento: 72%

4.3. Síntesis del compuesto **3a**.

La tercera familia propuesta, figura 4 tipo 3, se sintetizó a partir de la ruta sintética descrita en el esquema 4.3, muestra una serie de reacciones que se llevan a cabo en el artículo¹² añadiendo alguna variación experimental para mejorar los resultados obtenidos. El compuesto sintetizado, 2-(etilamina)-4-oxocromon-3-carbaldehído, se describe en la bibliografía, sin embargo las modificaciones de la ruta sintética se recogen en la parte experimental.



Esquema 4.3: Síntesis del compuesto **3a**. Rendimiento: 29%

¹¹ Wang, G. W., & Miao, C. B. (2006). Environmentally benign one-pot multi-component approaches to the synthesis of novel unsymmetrical 4-arylacridinediones. *Green chemistry*, 8(12), 1080-1085.

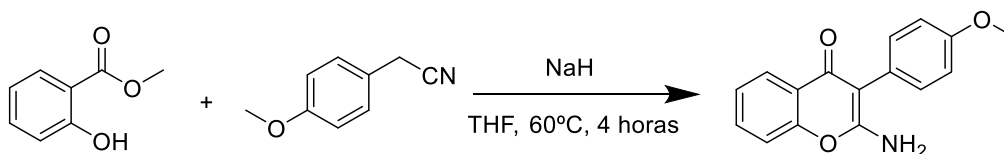
¹² Ghosh, T., & Bandyopadhyay, C. (2004). Rearrangements of N-alkyl-/aryl-nitrones derived from 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde—a solvent-dependent process. *Tetrahedron letters*, 45(32), 6169-6172.

Una vez obtenido un compuesto representativo de cada familia, se realizó el estudio fotoquímico, tal y como se explica en el apartado de estudio fotoquímico (punto 5), a partir de los resultados obtenidos, se decidió realizar más variaciones de los compuestos tipo 1 y los compuestos tipo 2.

4.4. Síntesis de los compuestos **1b**, **1c** y **2b**

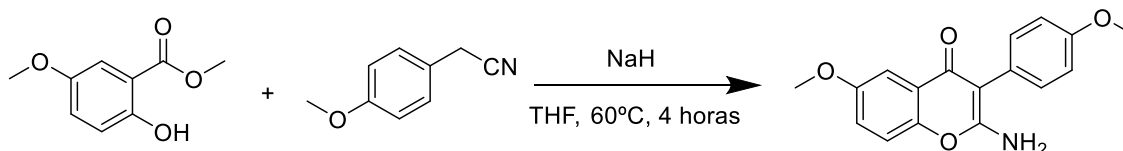
Se obtuvieron resultados muy satisfactorios para el compuesto de la primera familia por lo que se sintetizaron dos nuevos compuestos variando pequeños detalles de su estructura. Con estas pequeñas variaciones en la estructura se pretendía desplazar la banda de 300 nm obtenida en el primer compuesto hacia longitudes de onda mayores y de mayor interés, ya que como se ha explicado anteriormente los seres vivos son más sensibles en esa zona.

De acuerdo a ello, se sintetizó un nuevo compuesto, 2-amino-3-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona, para ello, se utilizó 4-metoxifenil acetonitrilo en lugar de fenilacetoniitrilo, tal y como se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 4.4.1: Síntesis del compuesto **1b**. Rendimiento: 26%

Por otro lado, siguiendo la ruta sintética de los compuestos obtenidos, se llegó a sintetizar un tercer compuesto de esta familia, el compuesto 2-amino-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona, esta vez se utilizó un derivado del salicilato de metilo, pasando de tener hidrógeno en la posición 5 a tener un grupo metoxi como el que se muestra en el esquema 4.4.2.

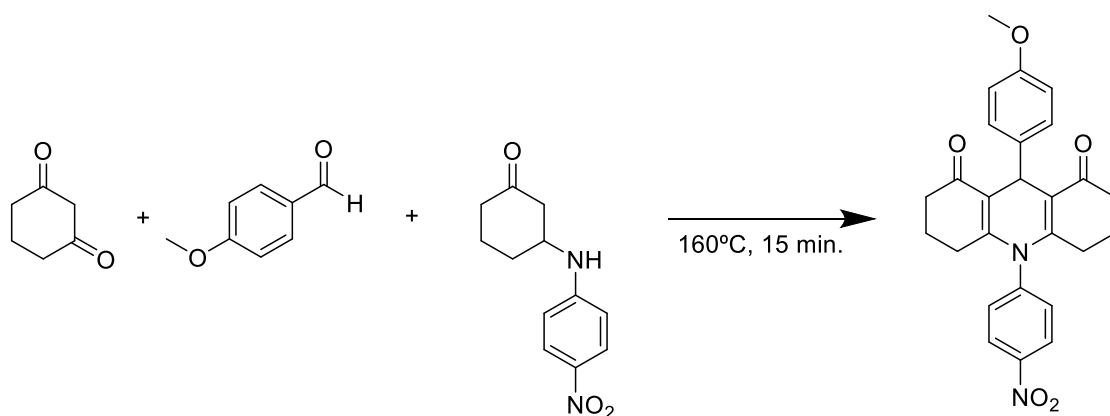


Esquema 4.4.2: Síntesis del compuesto **1c**. Rendimiento: 32%

Para la segunda familia también se obtuvieron buenos resultados, como he mencionado anteriormente, se logró cómodamente este compuesto, con una ruta sintética rápida, sencilla, sin falta del uso de disolventes y con muy buenos rendimientos. Por ello, aparte de los grupos

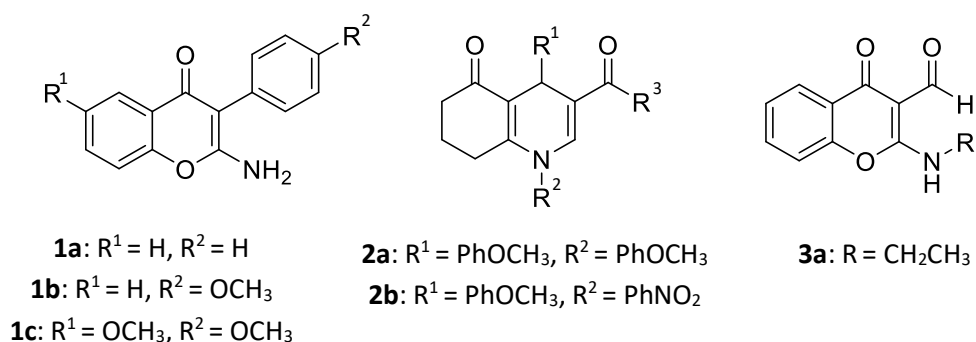
metoxi en posición *para*, se intentaron sintetizar numerosos derivados variando el grupo funcional en dicha posición, se probó con 4-nitrobenzaldehído y con 4-nitroanilina para obtener dos grupos nitro en lugar de los dos metoxi, además de benzaldehído y anilina para sustituir esos metoxi por hidrógenos, entre otras variaciones. En ninguno de los casos se obtuvo el producto deseado.

Para intentar introducir un grupo nitro en dichas posiciones se hizo una primera reacción para sintetizar la *p*-nitrofenilaminociclohexanona. De acuerdo con esto, se obtuvo exitosamente un único compuesto (electrónicamente más pobre), con una ruta sintética similar (Esquema 4.4.3). Esta ruta sintética se recoge en la parte experimental y se muestra la caracterización como compuesto 9-(4-metoxifenil)-10-(4-nitrofenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2*H*,5*H*)-diona, nombrado como **2b**.



Esquema 4.4.3: Síntesis del compuesto **2b**. Rendimiento: 58%

Finalmente, en vista de las propiedades fotoquímicas del compuesto tipo 3, que veremos comentadas posteriormente en el punto 5, presenta menor interés como fotoprotector, por ello no se siguió en esta dirección y no se indagó en sintetizar nuevas estructuras similares a la inicial.



Esquema 4.4.4: Compuestos sintetizados.

5. Estudio fotoquímico

Una vez obtenidos los compuestos de cada familia, se realizaron los estudios fotoquímicos pertinentes para comprobar su eficiencia como buenos fotoprotectores; para actuar eficientemente, los compuestos tienen que cumplir una serie de condiciones:

- ✓ Fuerte absorción en la zona UV, entre 290 y 360 nm.
- ✓ Alta fotoestabilidad, no deben descomponerse.
- ✓ Capacidad de desactivación no radiante, deben disipar energía en forma de calor.

Como se ha mencionado anteriormente, deben absorber en ese rango de longitudes de onda ya que son las correspondientes a la radiación que llega a la biosfera.

Además, deben ser fotoestables, es decir, no deben de descomponerse tempranamente ni producir sustancias nocivas por efecto de la luz.

Asimismo, la desactivación energética debe de producirse en forma de calor al tratarse de una fuente inocua para los seres vivos.

5.1. Espectros UV-Vis.

Lo primero que se hizo fueron disoluciones de cada uno de los compuestos con una concentración aproximada de 5×10^{-5} M, por cuestiones de solubilidad, se usó MeOH como disolvente para los compuestos tipo 1 y tipo 2, y CHCl_3 para el compuesto tipo 3. (Ver tabla 5.1.)

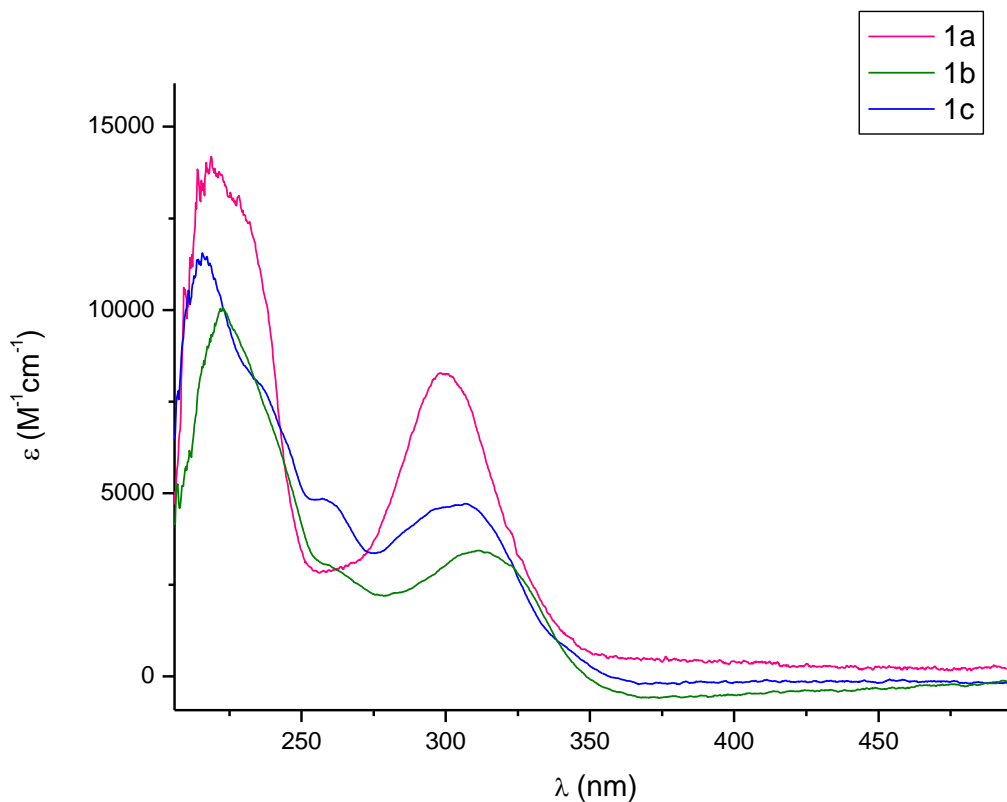


Figura 5.1.1: Espectros UV-Vis de los compuestos de la primera familia.

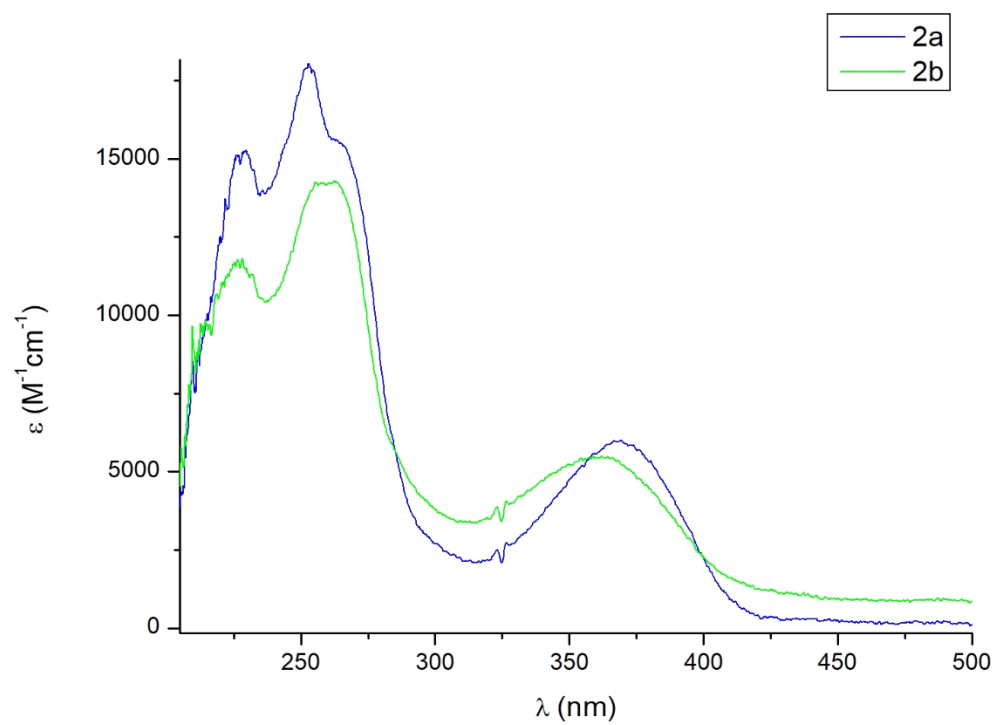


Figura 5.1.2: Espectros UV-Vis de los compuestos de la segunda familia.

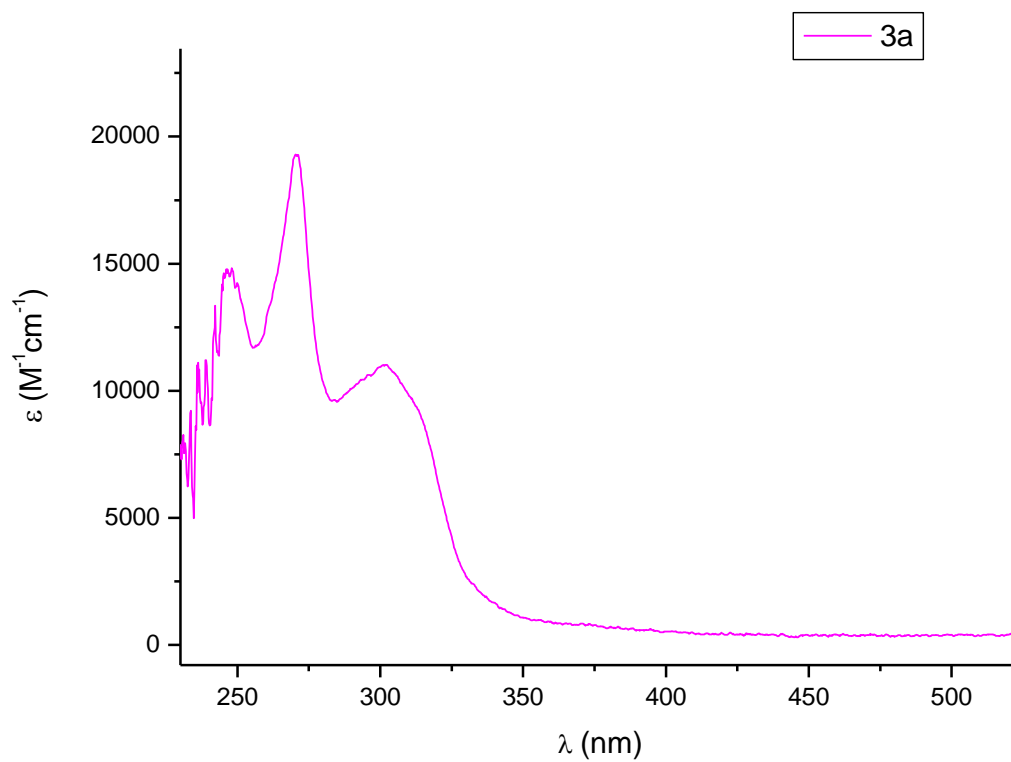
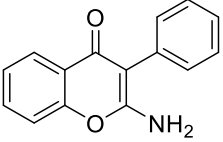
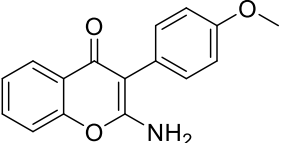
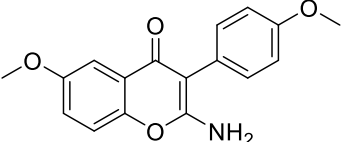
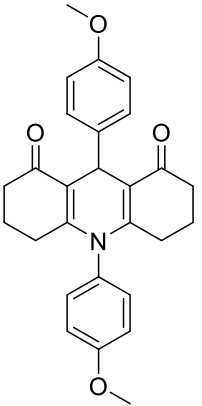
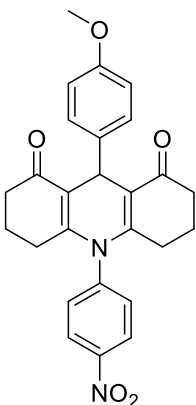
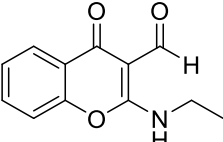


Figura 5.1.3: Espectro UV-Vis del compuesto de la tercera familia.

Como se puede comprobar, las longitudes de onda a las que absorben estos compuestos están comprendidas en la zona de interés.

A continuación, se recogen en una tabla las longitudes de onda de los compuestos y sus coeficientes de extinción molar que nos proporcionan información de la intensidad de absorción, ya que cuanto mayor sea su valor mayor es la absorción del compuesto.

Tabla 5.1.1: Longitudes de onda y coeficientes de extinción molar.

Compuesto	λ (nm)	ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹)
1a 	300	8260
1b 	307	4710
1c 	312	3415
2a 	369	5985
2b 	359	5500
3a 	302	11020

5.2. Fotoestabilidad.

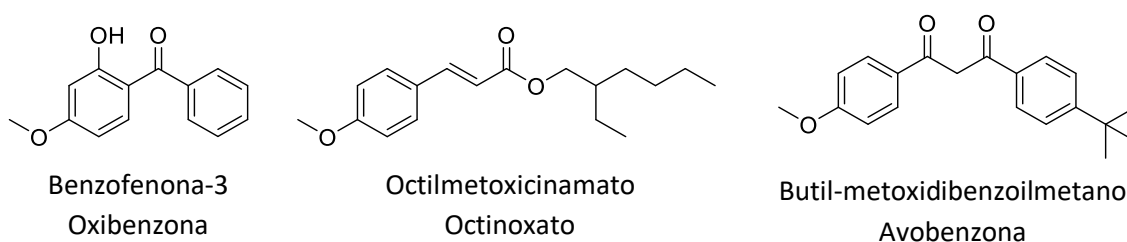
Para comenzar con la irradiación de los compuestos, se disolvió una pequeña muestra en cada uno en los disolventes especificados en la tabla 5.2.1 en tubos de pyrex de RMN. Se utilizó una lámpara de Hg de media presión de 400 W, siguiendo la fotodescomposición de los compuestos mediante RMN de protón.

Tabla 5.2.1: Resultados de la irradiación

Compuesto	Disolvente	Estabilidad tras 1h	Estabilidad tras 3h	Estabilidad tras 6h
1a	MeOD	>95%	>95%	>95%
1b	MeOD	80%	78%	74%
1c	MeOD	93%	81%	73%
2a	CDCl ₃	92%	90%	85%
2b	CDCl ₃	63%	20%	-
3a	CDCl ₃	95%	93%	59%

Además, para avalar la fotoestabilidad de los compuestos sintetizados, se realizó un análisis comparativo frente a tres compuestos usados normalmente en cremas comerciales.¹³

A continuación, se muestra la estructura de estos compuestos comerciales en la figura 5.2.1. y se plasman los resultados de la irradiación de los mismos en la tabla 5.2.2.

**Figura 5.2.1:** Estructuras de los compuestos comerciales

¹³ Losantos, R., Funes-Ardoiz, I., Aguilera, J., Herrera-Ceballos, E., García-Iriepe, C., Campos, P. J., & Sampedro, D. (2017). Rational design and synthesis of efficient sunscreens to boost the solar protection factor. *Angewandte Chemie*, 129(10), 2676-2679.

Tabla 5.2.2: Resultados de la irradiación

Compuesto	Disolvente	Estabilidad tras 1h	Estabilidad tras 3h	Estabilidad tras 6h
Oxibenzona	MeOD	82%	80%	78%
Octinoxato	MeOD	95%	89%	79%
Avobenzona	MeOD	88%	84%	66%

A parte de los datos recogidos en la tabla 5.2.1, cabe destacar que el compuesto **1a** se irradió hasta las 17 horas; verificando su RMN de protón se comprobó que sólo se descompuso un 8%. Este resultado certifica su eficiencia, ya que irradiar durante 17 h a una potencia de 400 W es una gran cantidad de fotones recibidos que evidencia su poder como posible fotoprotector.

5.3. Estudio computacional.

Una vez irradiados los compuestos sintetizados, se comprobó que el compuesto **1a** presenta una fuerte absorción en la zona de interés mostrando una única banda centrada en 300 nm y $\epsilon = 8260 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ siendo además el más eficiente, por estas razones en dicho compuesto se realizó un estudio computacional.

Con los cálculos computacionales se pretendió entender su mecanismo y conocer por qué puede ser un buen fotoprotector.

El mecanismo de disipación de energía puede tomar distintos caminos, las opciones más comunes son:

- Que el propio compuesto genere radicales libres, es decir, que sufra una transferencia electrónica o una fotofragmentación.
- Que el compuesto se descomponga, en algunos casos este hecho puede estar vinculado al punto anterior.
- Que el compuesto emita luminiscencia.
- Que disipe la energía en forma de calor.

Como se ha mencionado anteriormente para actuar como un buen fotoprotector, se deben de cumplir una serie de condiciones, entre ellas que sean fotoestables, es decir, no deben de descomponerse ni producir sustancias nocivas por efecto de la luz.

Por ello, lo ideal es que la desactivación energética se produzca en forma de calor al tratarse de una fuente inofensiva para los seres vivos; al mismo tiempo, produciéndose la desactivación energética en forma de calor se recupera sucesivamente el compuesto de partida por lo que es una vía mucho más eficiente.

El estudio computacional se ha llevado a cabo con un método TD-DFT a partir del funcional B3LYP, con 6-31+G** como conjunto de base. En este método se incluye el disolvente de forma implícita a través del modelo PCM (*Polarizable Continuum Model*) ya que introducirlo de forma explícita conducía a un coste computacional demasiado grande.

El espectro de absorción calculado muestra una única banda centrada en 290 nm (figura 5.3.1) que está de acuerdo con lo obtenido experimentalmente a 300 nm.

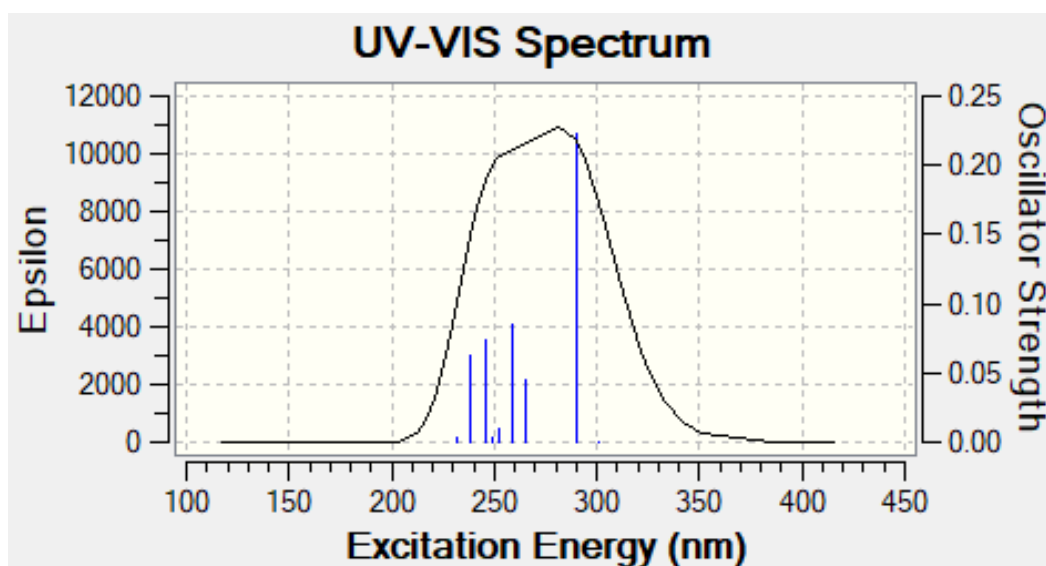
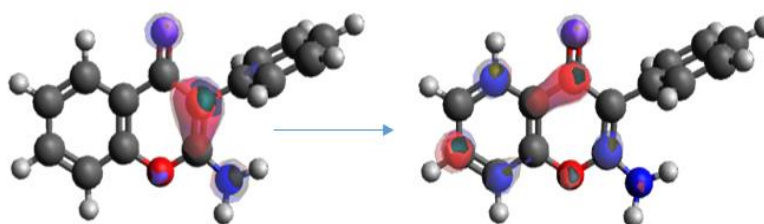


Figura 5.3.1.: Espectro UV-Vis del compuesto **1a** a partir de cálculos computacionales.

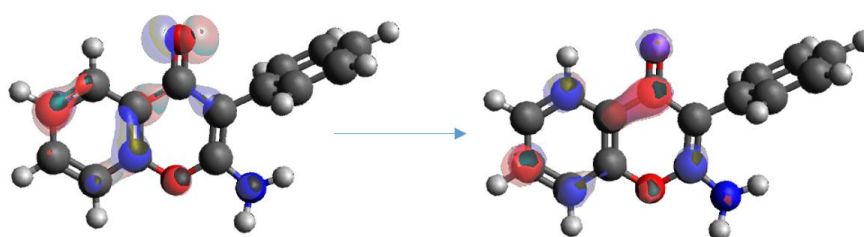
En el espectro UV se pueden observar dos transiciones, por un lado, la transición brillante que presenta un máximo a 290 nm ($f = 0.22$), que corresponde al segundo estado electrónico excitado ($\pi \rightarrow \pi^*$).

Por otro lado, se tiene una segunda transición oscura de menor energía, que corresponde al primer estado excitado ($n \rightarrow \pi^*$), con $f = 0.0002$ a 301 nm



$$S_0 \rightarrow S_2: f = 0.22 \text{ 290 nm}$$

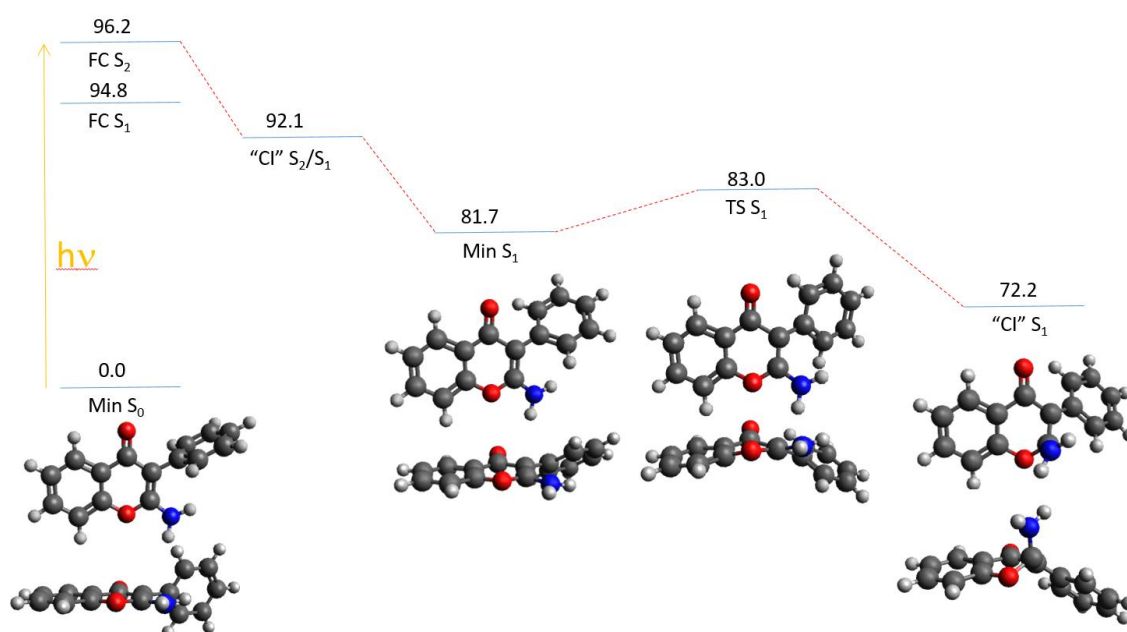




$$S_0 \rightarrow S_1: f = 0.0002 \text{ 301 nm}$$



Asimismo, en el mecanismo de fotoprotección, se produce la población de S_2 , es decir, las moléculas del compuesto absorberán luz pasando del estado S_0 al S_2 (Principio de Franck Condon), a continuación, se produce la relajación en S_2 , a través de una intersección cónica S_2/S_1 , que es el punto de cruce entre las superficies de energía potencial que presentan dos estados electrónicos; en este punto la diferencia energética es tan pequeña que las moléculas pasan directamente al estado S_1 y finalmente se repuebla S_0 con exceso de energía (72.2 Kcal/mol).



Los datos obtenidos ratifican que este compuesto presenta unas propiedades de fotoestabilidad que pueden ser muy útiles en un posible uso en la industria, con un rango muy amplio desde cremas solares hasta barnices y pinturas.

6. Conclusiones

Una vez terminada la parte experimental y tras examinar y comparar los datos obtenidos, las conclusiones de este trabajo son:

- ✓ Se han sintetizado seis nuevos productos.
- ✓ Se ha comprobado su eficiencia para demostrar su poder como posibles candidatos a nuevos fotoprotectores.
- ✓ Se han estudiado sus propiedades, las cuales presentan:
 - Gran absorción en la zona UV de interés.
 - Alta fotoestabilidad en algunos compuestos, ya que tardan en descomponerse un tiempo relativamente alto en comparación con otros filtros usados en cremas solares comerciales. (Tabla 5.2.2)
- ✓ De manera complementaria se ha realizado el estudio computacional del compuesto **1a** y se ha demostrado que posee capacidad de desactivación no radiante ya que disipa su energía en forma de calor.

7. Parte experimental

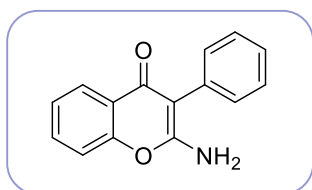
Todas las reacciones se han realizado a partir de las publicaciones indicadas para cada caso; a continuación, se detalla la síntesis y caracterización de los compuestos que no están recogidos en la bibliografía, así como modificaciones que se han realizado.

7.1. Síntesis de los compuestos tipo 1

- Síntesis

Bajo atmósfera de argón se añaden 11 mmoles de salicilato de metilo (o metil-2-hidroxi-5-metoxibenzoato para la síntesis de los compuestos **1b** y **1c**) lentamente sobre una suspensión de 40 mmoles de hidróxido de sodio en THF anhidro (35 ml), una vez acabada la adición se añaden 10 mmoles de fenilacetronitrilo (o 4-metoxifenilacetronitrilo en la síntesis del compuesto **1c**), a continuación, se deja la reacción en baño con reflujo a 60°C durante 4 horas. Una vez terminada la reacción se añaden 6 ml de ácido clorhídrico 2 M gota a gota con ayuda de una jeringuilla y se deja reposar y enfriar. Una vez frío, se realiza una extracción con tres lavados de acetato de etilo (50 ml cada lavado). Después se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se elimina el exceso de disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se purifica por cromatografía de columna en sílica usando como eluyente hexano-acetato de etilo 1:2.

❖ **Compuesto 1a:** 2-Amino-3-fenil-4H-cromen-4-ona



Fórmula molecular: C₁₅H₁₁NO₂

Peso molecular: 237.26 g/mol

Rendimiento: 81%

¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8.08 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.28 (m, 7H).

¹³C RMN: Descripción¹⁴

ES-MS (+) (C₁₅H₁₁NO₂ + H): 238.0868

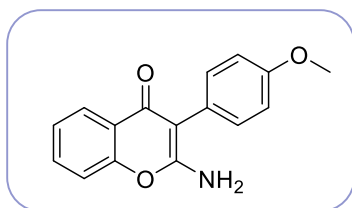
UV-Vis (MeOH): λ (nm) = 300 (ε = 8260 M⁻¹ cm⁻¹)

Aspecto: Sólido blanco

Observaciones: Anteriormente se sintetizó el compuesto salicilato de metilo para llevar a cabo dicha síntesis.

¹⁴ Sun, J., Zhang-Negre, D., Du, Y., & Zhao, K. (2014). Synthesis of Chromeno [2, 3-b] indol-11 (6 H)-one via PhI (OAc) 2-Mediated Intramolecular Oxidative C (sp²)-N (H₂) Bond Formation. *The Journal of organic chemistry*, 80(2), 1200-1206.

❖ **Compuesto 1b:** 2-amino-3-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona.



Fórmula molecular: $C_{16}H_{13}NO_3$

Peso molecular: 267.28 g/mol

Rendimiento: 26%

1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8.08 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ = 176.3, 165.5, 160.6, 154.4, 133.5, 133.4, 126.4, 125.8, 117.6, 115.5, 101.4, 55.7.

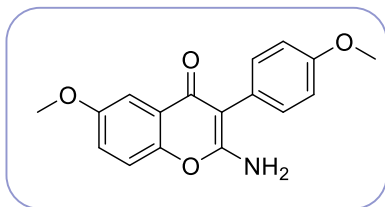
ES-MS (+) ($C_{16}H_{13}NO_3 + H$): 268.0970

UV-Vis (MeOH): λ (nm) = 307 (ϵ = 4710 $M^{-1} cm^{-1}$)

Aspecto: Sólido ocre

Observaciones: Anteriormente se sintetizó un derivado del salicilato de metilo, que fue el reactivo de partida para llevar a cabo la síntesis, es decir, en este caso se empleó metil-2-hidroxí-5-metoxibenzoato en lugar de salicilato de metilo.

❖ **Compuesto 1c:** 2-amino-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona.



Fórmula molecular: $C_{17}H_{15}NO_4$

Peso molecular: 297.31 g/mol

Rendimiento: 32%

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 2H), 7.19 – 7.08 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 161.4, 159.3, 156.8, 147.7, 132.1, 124.4, 121.6, 117.8, 114.8, 106.6, 100.9, 56.1, 55.4.

ES-MS (+) ($C_{17}H_{15}NO_4 + H$): 298.1068

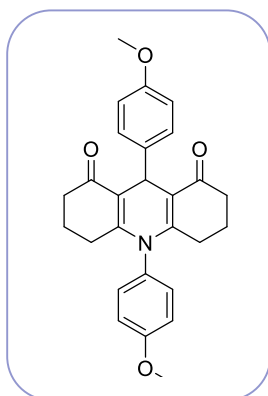
UV-Vis (MeOH): λ (nm) = 312 (ϵ = 3415 $M^{-1} cm^{-1}$)

Aspecto: Sólido ocre

Observaciones: En este caso se empleó 4-metoxifenilacetónitrilo en lugar de fenilacetónitrilo y un derivado del salicilato de metilo, el compuesto metil-2-hidroxí-5-metoxibenzoato que se tuvo que sintetizar previamente.

7.2. Síntesis de los compuestos tipo 2

- ❖ **Compuesto 2a:** 9,10-bis(4-metoxifenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona.



Fórmula molecular: $C_{27}H_{26}NO_4$

Peso molecular: 429.52 g/mol

Rendimiento: 72%

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.59 – 1.98 (m, 8H), 1.97 – 1.65 (m, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 196.2, 159.8, 157.7, 152.0, 139.1, 131.5, 130.8, 130.1, 128.6, 115.5, 115.1, 114.7, 113.5, 55.6, 55.1, 36.8, 31.1, 28.2, 21.1.

ES-MS (+) ($C_{27}H_{26}NO_4 + H$): 430.2014

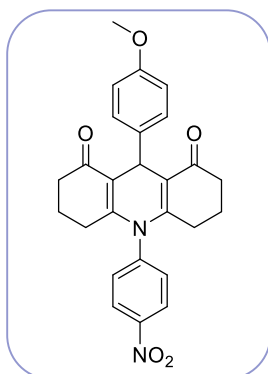
UV-Vis (MeOH): λ (nm) = 369 (ϵ = 5985 $M^{-1} cm^{-1}$)

Aspecto: Sólido marrón

- Síntesis de 9,10-bis(4-metoxifenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona.

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añaden 2 mmoles de 1,3-ciclohexadiona y 1 mmol de *p*-anisidina, a continuación, se pone a calentar a 160°C; una vez llegada esa temperatura se echa 1 mmol de anisaldehído y se mantiene la reacción durante diez minutos. Una vez transcurrido ese tiempo se deja enfriar, posteriormente se añade acetato de etilo y se tritura el sólido obtenido, lo que se consigue con esto es purificar nuestro producto, que a continuación, se filtra a vacío.

- ❖ **Compuesto 2b:** 9-(4-metoxifenil)-10-(4-nitrofenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona.



Fórmula molecular: $C_{26}H_{23}N_2O_5$

Peso molecular: 444.49 g/mol

Rendimiento: 58%

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.57 – 2.04 (m, 8H), 2.08 – 1.68 (m, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 196.0, 158.1, 150.0, 148.0, 145.0, 138.5, 131.3, 128.7, 125.3, 116.5, 113.8, 55.3, 36.8, 31.3, 28.5, 21.2.

ES-MS (+) ($C_{26}H_{23}N_2O_5 + \text{H}$): 445.1751

UV-Vis (MeOH): λ (nm) = 359 ($\epsilon = 5500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

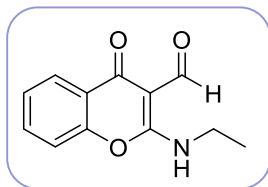
Aspecto: Sólido amarillo

- Síntesis de 9-(4-metoxifenil)-10-(4-nitrofenil)-3,4,6,7,9,10-hexahidroacridin-1,8(2H,5H)-diona.

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añade 1 mmol de 1,3-ciclohexadiona, 1 mmol de anisaldehído y 1 mmol de 3-((4-nitrofenil)amino)ciclohex-2-en-1-ona, a continuación, se pone a calentar a 160°C y se mantiene la reacción durante diez minutos, siguiendo la reacción por CCF usando Hex:AcOEt (1:3) como eluyente. Una vez acabada la reacción, se deja enfriar y finalmente se realiza una cromatografía en columna para purificar nuestro compuesto usando el eluyente anteriormente descrito.

Observaciones: Anteriormente se sintetizó la nitroaminona a partir de 1,3-ciclohexadiona y 4-nitroanilina mol a mol, al que se le añadió unos cristales de *p*-toluensulfónico al 98% a reflujo de tolueno durante un día.

7.3. Síntesis del compuesto tipo 3

❖ **Compuesto 3a:** 2-(etilamina)-4-oxocromon-3-carbaldehídoFórmula molecular: $C_{12}H_{11}NO_3$

Peso molecular: 217.22 g/mol

Rendimiento: 29%

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.55 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.79 – 3.47 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C RMN: Descripción¹⁵

UV-Vis (CH_3Cl): λ (nm) = 302 ($\epsilon = 11020 M^{-1} cm^{-1}$)

Aspecto: Aceite amarillo

- Síntesis de 2-(etilamina)-4-oxocromon-3-carbaldehído.

Para obtener este compuesto se siguieron las indicaciones del artículo,¹⁵ con la salvedad de pequeñas modificaciones debido a una reducción excesivamente rápida del compuesto durante el transcurso de la reacción, por ello, se mantuvo la reacción a 0°C durante menos tiempo, en mi caso 19 horas y usando 2 mmoles de Zn en lugar de 4 mmoles.

¹⁵ Ghosh, T., & Bandyopadhyay, C. (2004). Rearrangements of N-alkyl-/aryl-nitrones derived from 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde—a solvent-dependent process. *Tetrahedron letters*, 45(32), 6169-6172.

8. Instrumental

❖ Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los experimentos de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se realizaron en un equipo Bruker-ARX y/o Bruker Avance 400. Se utilizó como disolvente CDCl_3 con TMS como referencia interna, $\text{d}_4\text{-MeOD}$. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento en hertzios (Hz). Las multiplicidades de las señales se indican de la siguiente forma: (s) = singlete, (d) = doblete, (t) = triplete, (c) = cuatriplete, (m) = multiplete.

❖ Espectroscopía ultravioleta-visible:

Los espectros de absorción molecular se obtuvieron mediante un espectrofotómetro de fila de diodos modelo Ocean Optics USB4000 UV-Vis. Se emplearon disoluciones de concentración $5 \cdot 10^{-5}$ M en cubetas de cuarzo de 1 cm de paso óptico.

❖ Cromatografía de líquidos con detector de espectrometría de masas:

El UPLC-MS se realizó con un equipo microTOF-Q de Bruker provisto de una fuente de ionización electrospray, con una columna ACQUITY UPLC de Waters.

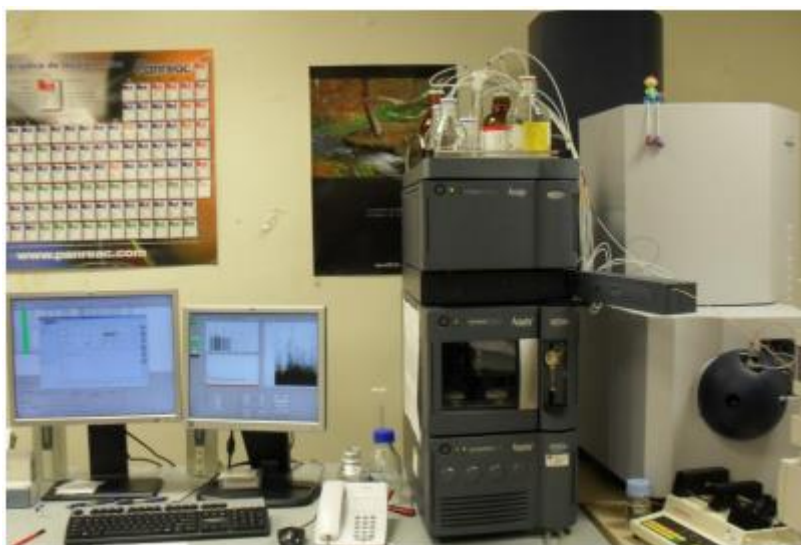


Figura 8.1: Equipo UPLC-MS.

❖ Cromatografía:

La cromatografía de columna se llevó a cabo empleando gel de sílice como relleno y utilizando eluyentes indicados en cada caso. Para la cromatografía de capa fina se usaron cromatofolios de gel de sílice de 0.2 mm de espesor, con indicador de ultravioleta (F_{254}).

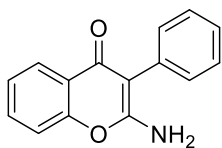
❖ Lámparas e instrumentación fotoquímica:

La irradiación de los compuestos estudiados se realizó en reactores de inmersión de Pyrex o de cuarzo empleando un cilindro de vidrio Pyrex como filtro y se utilizó lámpara de mercurio de media presión de 400 W de la marca Photochemical Reactor LTD (UK).

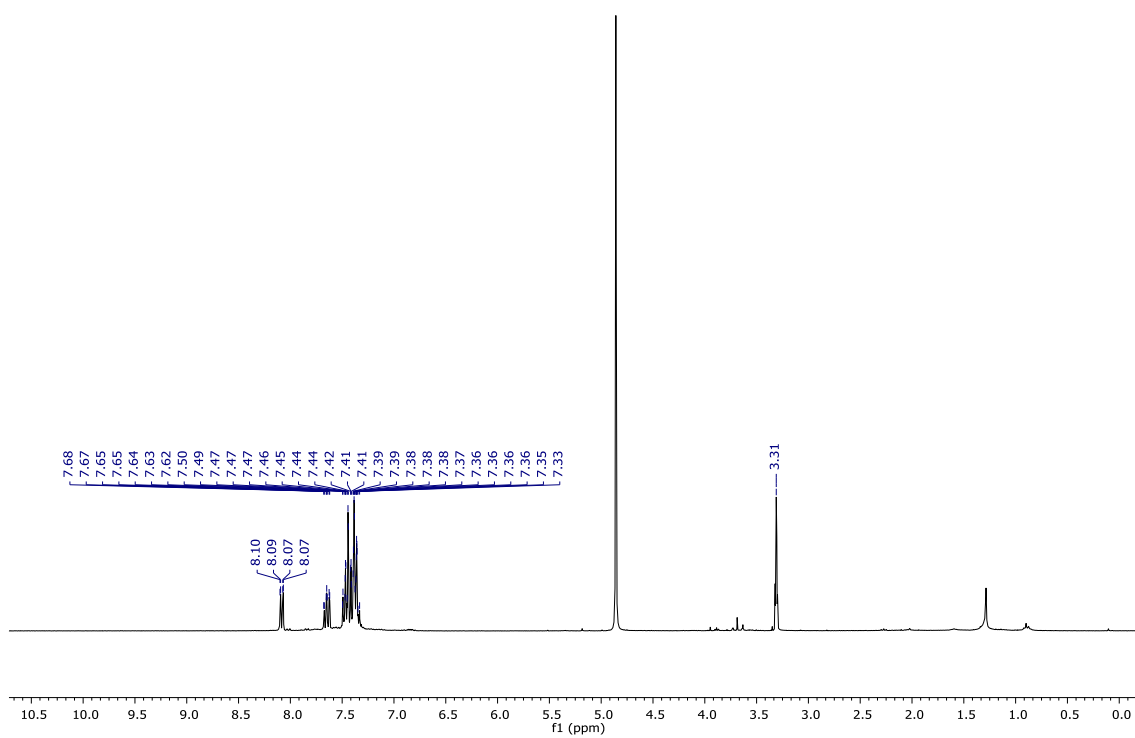


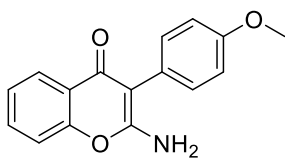
Figura 8.2: Lámpara de mercurio.

9. Anexo I: Espectros RMN

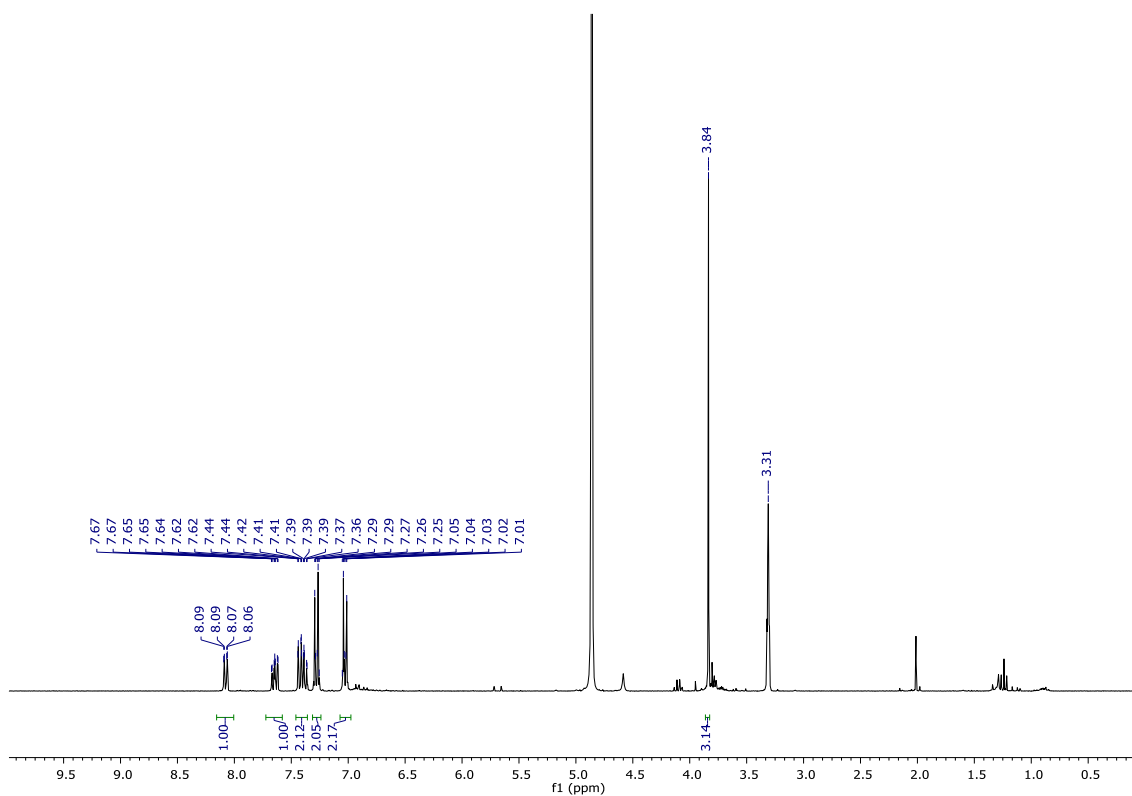


^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8.08 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.28 (m, 7H).

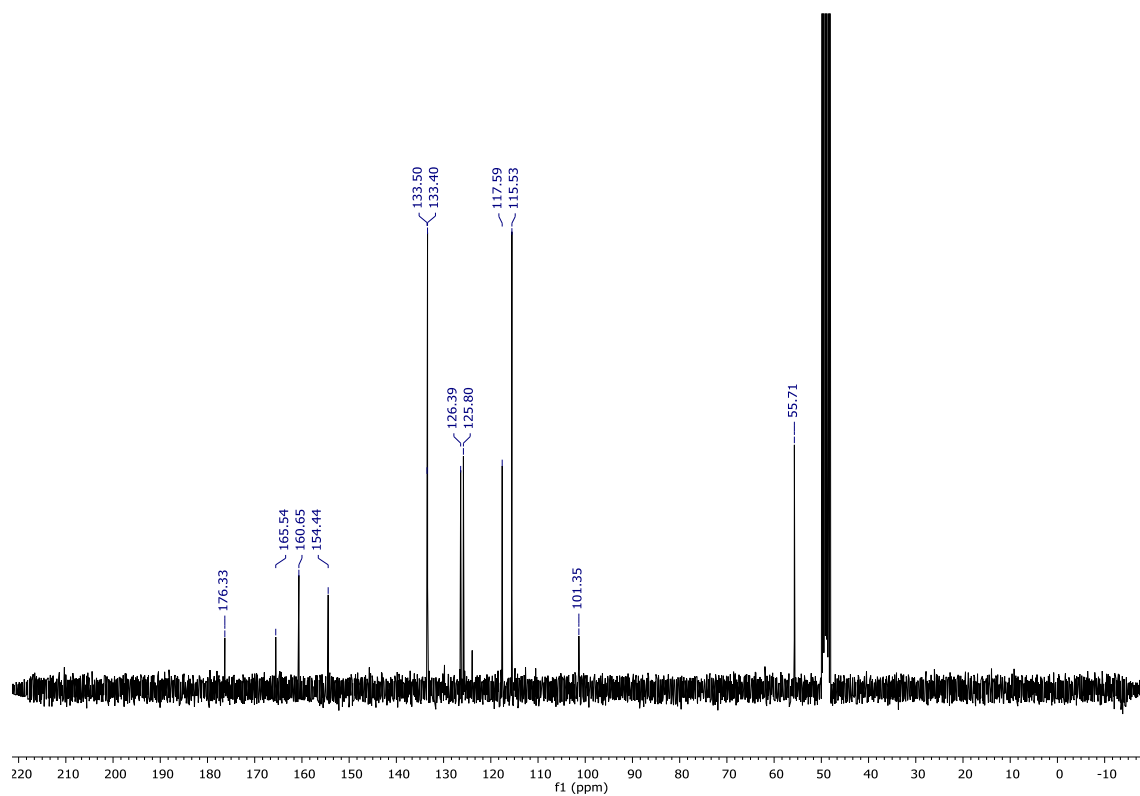


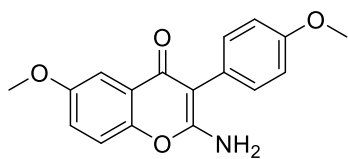


^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8.08 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

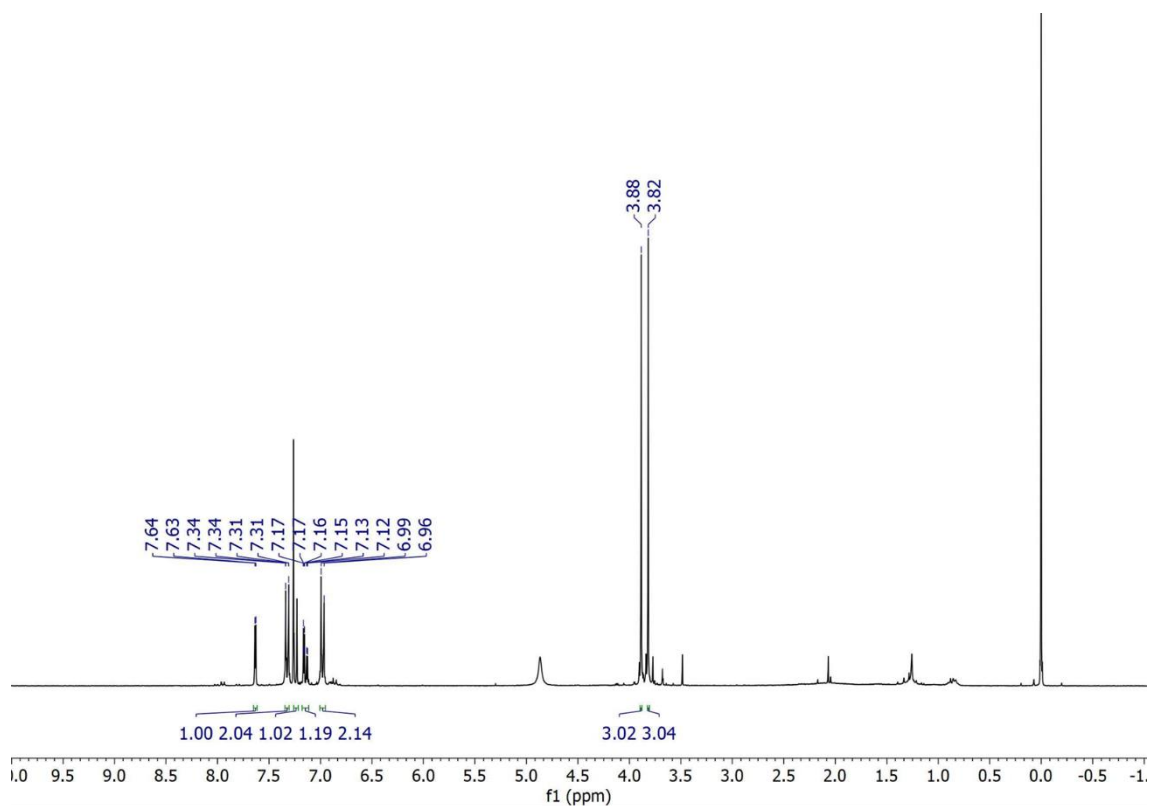


^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ = 176.3, 165.5, 160.6, 154.4, 133.5, 133.4, 126.4, 125.8, 117.6, 115.5, 101.4, 55.7.

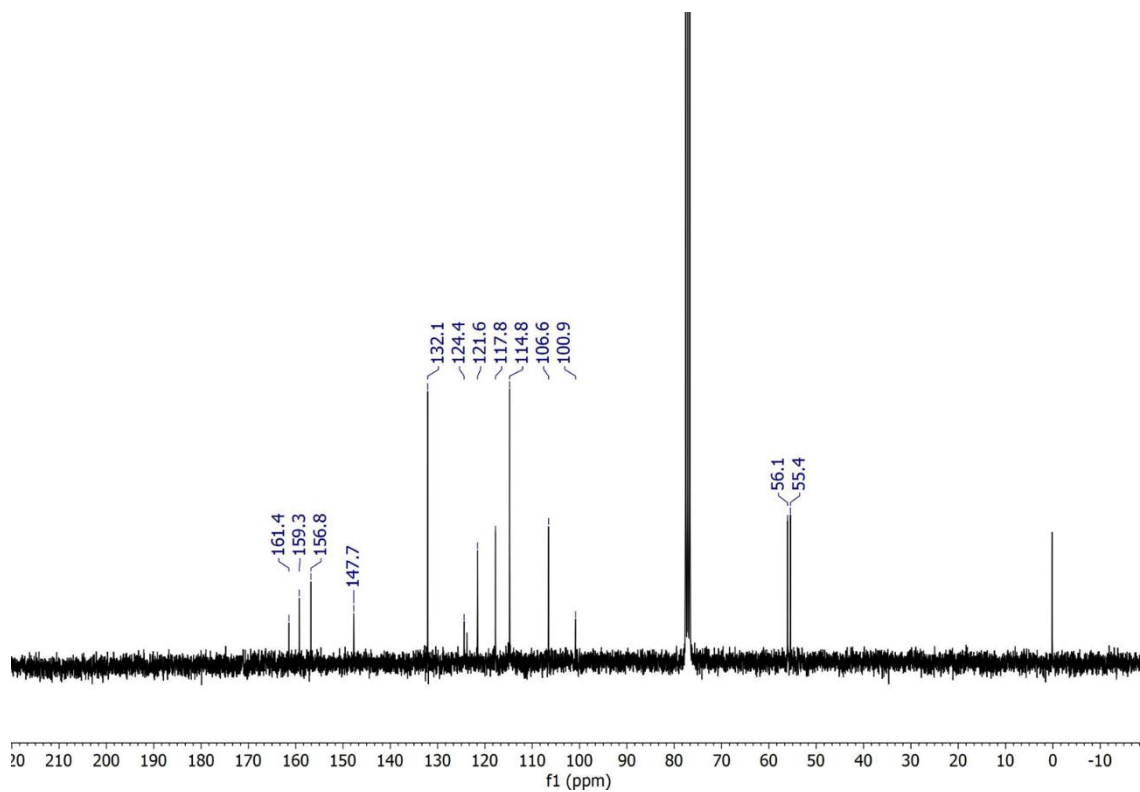


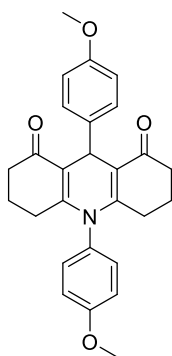


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.63 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.8, 0.7$ Hz, 2H), 7.19 – 7.08 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

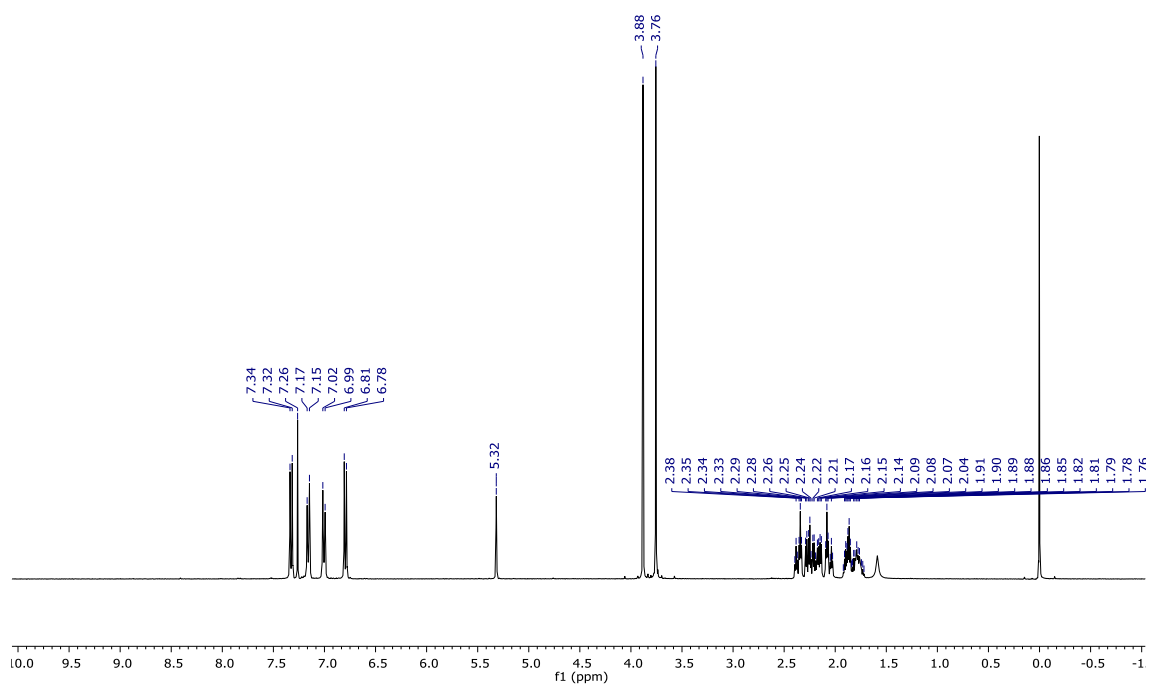


^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 161.4, 159.3, 156.8, 147.7, 132.1, 124.4, 121.6, 117.8, 114.8, 106.6, 100.9, 56.1, 55.4.

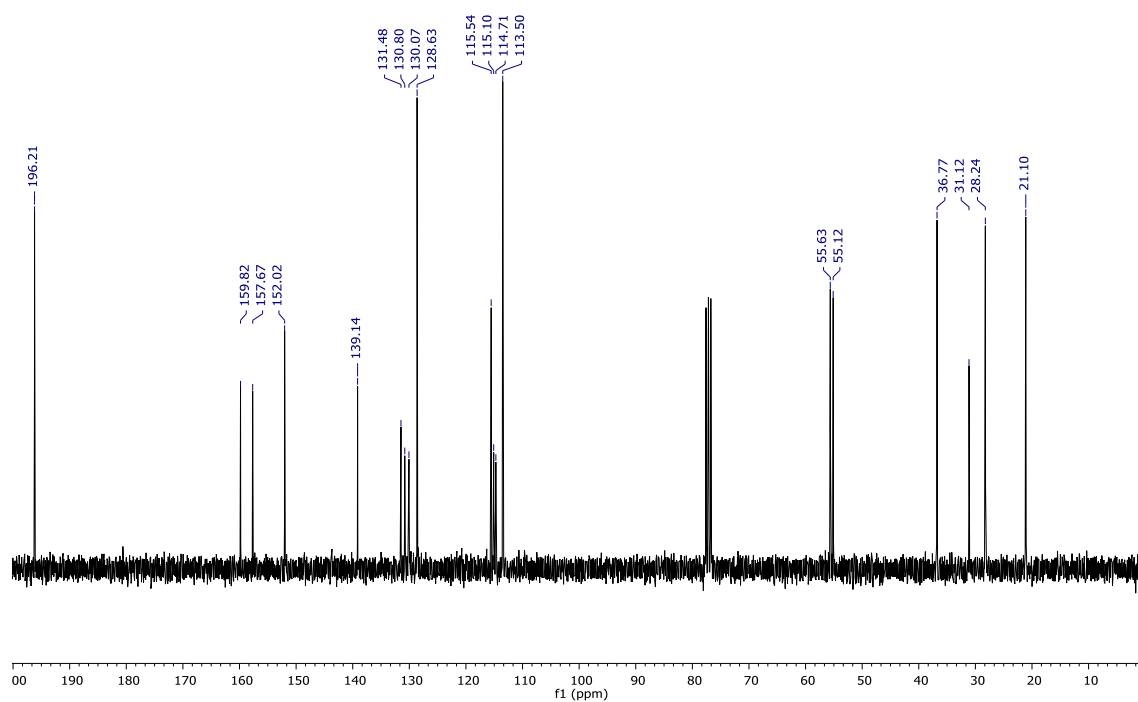


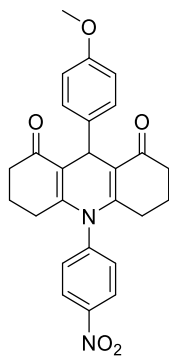


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.59 – 1.98 (m, 8H), 1.97 – 1.65 (m, 4H).

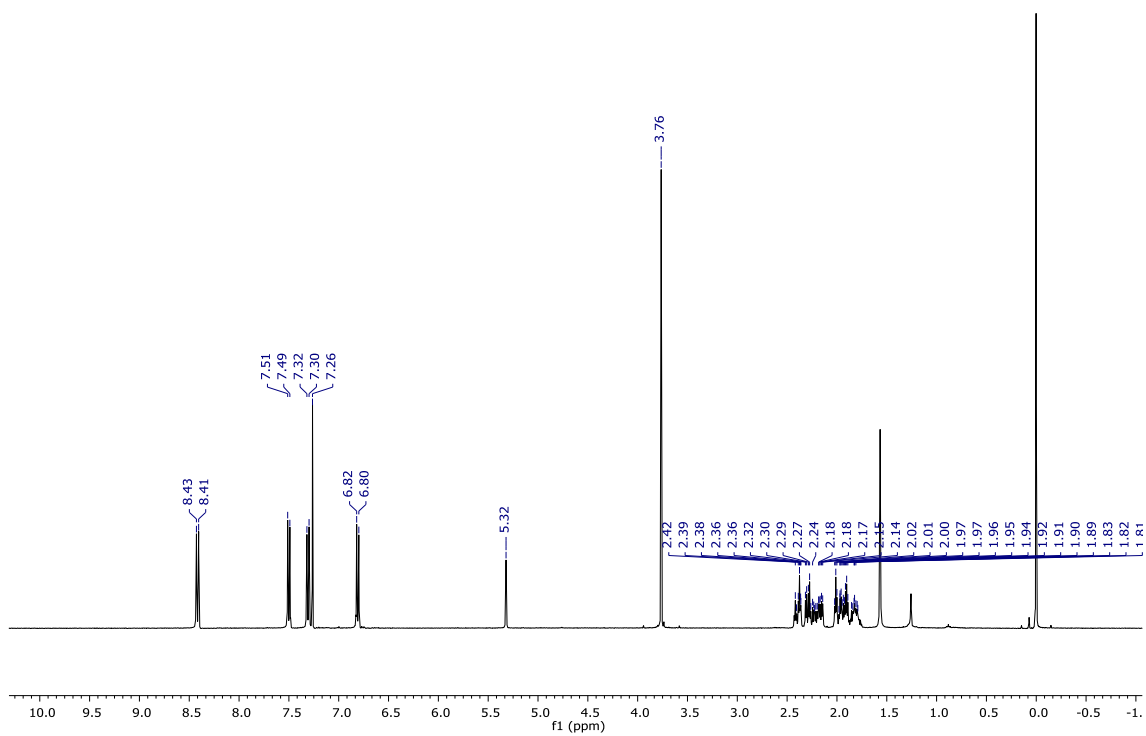


^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 196.2, 159.8, 157.7, 152.0, 139.1, 131.5, 130.8, 130.1, 128.6, 115.5, 115.1, 114.7, 113.5, 55.6, 55.1, 36.8, 31.1, 28.2, 21.1.

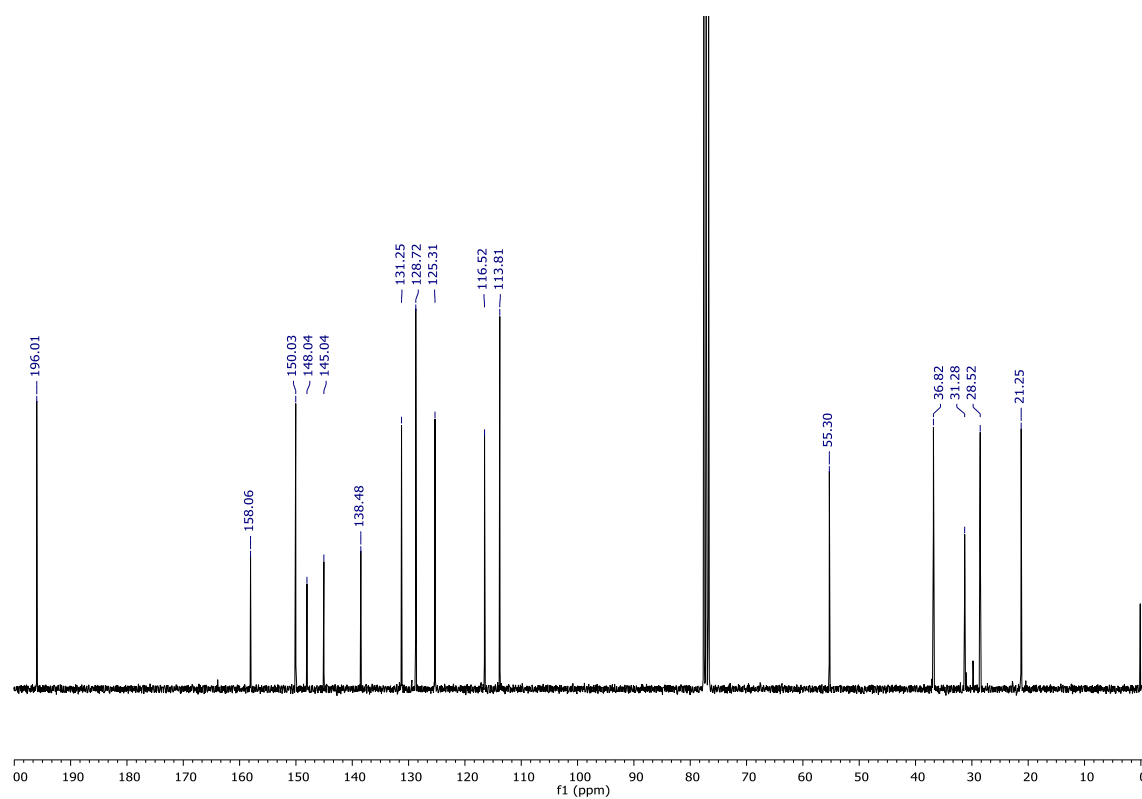


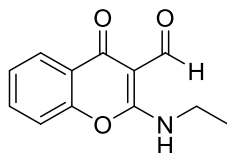


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.57 – 2.04 (m, 8H), 2.08 – 1.68 (m, 4H).



^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 196.0, 158.1, 150.0, 148.0, 145.0, 138.5, 131.3, 128.7, 125.3, 116.5, 113.8, 55.3, 36.8, 31.3, 28.5, 21.2.





^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10.55 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.79 – 3.47 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

